

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° 333

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Mériadec CONAN

Né à Paris le 23 juin 1885

INTERPRÉTATION

DES

CUTI-RÉACTIONS NÉGATIVES

DANS LES

AFFECTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

CHEZ LES GRANDS ENFANTS

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

DEC 11 1911

333

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

CCC

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Mériadec CONAN

Né à Paris le 23 juin 1885

INTERPRÉTATION

DES

CUTI-RÉACTIONS NÉGATIVES

DANS LES

AFFECTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE
CHEZ LES GRANDS ENFANTS

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur*



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	{ ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD MARFAN NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	CLAUDE
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	{ DELBET GOSSET LEJARS HARTMANN DE LAPERSONNE
Clinique chirurgicale	{ BAR COUVELAIRE BRINDEAU J.-L. FAURE AUGUSTE BROCA VAQUEZ SEBILÉAT PIERRE DUVAL
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies des voies urinaires.	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique.	
Clinique chirurgicale infantile	
Clinique thérapeutique.	
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOLLETT	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUI LEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE BIEN-AIMÉ

LE D^r MÉRIADÉC CONAN

Mon premier maître

*Hommage de mon immense
affection.*

A MA MÈRE

*Toute mon affection filiale.
In memoriam*

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

*Hommage de ma respectueuse
admiration.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MM. MICHAUX

LETULLE

DELBET

ROUTIER

JEANSELME

RÉNON

POUCHET

MARFAN

COUVELAIRE

Arrivé au terme de nos études médicales, c'est un agréable devoir pour nous, que d'exprimer notre reconnaissance à tous nos maîtres dans les hôpitaux auprès desquels nous avons appris notre profession.

Tous nos remerciements respectueux vont particulièrement à notre maître M. le professeur Nobécourt qui en plus de son enseignement précieux dont nous gardons un souvenir ému, a bien voulu nous inspirer le sujet de notre thèse en nous prodiguant ses conseils et en mettant à notre disposition son service de l'Hôpital des Enfants-Malades. Grâce à sa direction nous nous sommes efforcés à mettre au point un élément de diagnostic de cette grande faucheuse humaine qui s'appelle la tuberculose.

Interprétation des Cuti-Réactions négatives

DANS LES

AFFECTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

(CHEZ LES GRANDS ENFANTS)

INTRODUCTION

Ayant eu l'occasion, au cours de notre stage dans le service de M. le professeur Nobécourt, d'observer les phénomènes consécutifs à une cuti-réaction chez les enfants, il nous a semblé intéressant d'envisager quelques points encore discutés.

En effet, si à côté du plus grand nombre de cas des enfants examinés par la méthode de la cuti-réaction à la tuberculine, celle-ci s'est rencontrée le plus souvent positive dans les cas de tuberculose avérée, suspecte ou passée, il s'est révélé à plusieurs reprises des sujets réfractaires d'emblée ou devenant négatifs au cours des réactions consécutives.

Le sujet de notre modeste travail est d'éclaircir ces phénomènes qui au premier abord semblent paradoxaux. Actuellement encore la cuti-réaction négative est très discutée en ce qui concerne son interprétation. Ayant pu rassembler des documents, soit dans notre service à l'Hôpital des Enfants-Malades,

soit dans la littérature étrangère, nous avons tâché de déduire les conclusions qui s'en découlent.

Nous avons divisé notre présent travail, précédé d'un historique en une étude clinique sur l'effet de la tuberculine en général, comprenant les états d'allergie, la période anté-allergique et les états anergiques.

Dans ce chapitre nous traitons brièvement de la cuti-réaction positive et de la technique.

Dans le second chapitre qui forme le fond de notre thèse, nous nous occupons exclusivement de la cuti-réaction négative en rapportant des cas cliniques personnels et ceux pris dans la littérature française et étrangère.

Consécutivement à l'interprétation de ces cas nous terminons par des conclusions qui nous semblent les plus logiques.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La découverte de la tuberculine, que Koch présentait au Congrès de Berlin en 1890, suscita les espoirs thérapeutiques et les enthousiasmes que l'on sait. Mais les premiers essais furent suivis de désastres et l'utilisation thérapeutique de la tuberculine fut abandonnée.

Cependant au cours des applications, des remarques intéressantes étaient faites, qui devaient orienter les recherches non plus vers un but thérapeutique mais vers le diagnostic de la tuberculose.

C'est de ce côté que vont tendre désormais tous les efforts des chercheurs.

Déjà Schreiber et Hensch Epsteim, en 1890, attiraient l'attention sur les réactions générales violentes que provoque, chez les tuberculeux, l'injection de tuberculine.

Puis Petrusky, tout en cherchant à en atténuer les effets, propose l'emploi de la tuberculine de Koch comme moyen de diagnostic. Mais il nous faut attendre les travaux de Von Pirquet, sur la cuti-réaction, qui donnèrent aux chercheurs une orienta-

tion nouvelle, pour voir la tuberculine sortir de l'ornière où elle était tombée.

Par ses expériences, V. Pirquet put démontrer que l'inoculation, par scarification, d'une quantité minime de tuberculine, provoquait, chez un tuberculeux, l'apparition d'une réaction locale spécifique (1).

Toutes ces recherches, prouvèrent que l'introduction tuberculine, chez un tuberculeux, donnait naissance à des phénomènes réactionnels.

Ceux-ci sont de trois ordres : généraux, focaux, locaux. Avant d'entreprendre l'étude de la cuti-réaction, nous allons les étudier brièvement.

1. Quoique ne faisant pas partie de notre sujet, nous ne pouvons omettre au point de vue historique l'intradermo-réaction de Mantoux qui est actuellement aussi employée que la cuti-réaction.

CHAPITRE II

§ 1. — Réactions tuberculiniques

1° *La réaction générale* a lieu quelques heures après l'injection. Elle consiste en une ascension de la température, avec accélération du pouls et des mouvements respiratoires, en une fatigue générale accompagnée d'inappétence, de céphalée, de vomissements mêmes et, plus rarement, de convulsions et d'une réaction méningée, chez les nourrissons ;

2° *La réaction focale* se manifeste par des phénomènes congestifs, parfois très intenses, au niveau des foyers cutanés ou viscéraux, expliquant les accidents de reviviscence si fréquemment observés ;

3° *Enfin la réaction locale* qui varie quelque peu, suivant la technique employée, consiste en un érythème de la peau, une infiltration, une induration et en formation d'une papule, plus rarement d'une vésicule.

Ces phénomènes — qui s'observent tant sur l'homme que sur l'animal tuberculeux — ne se manifestent jamais chez l'individu indemne de tuberculose.

Aussi, a-t-on cherché à les utiliser comme moyen de diagnostic de cette maladie.

Allergie. — L'infection tuberculeuse, en effet, provoque dans l'organisme une modification des humeurs, que V. Pirquet appella *allergie*, modification telle que l'organisme touché, réagit désormais d'une manière qui lui est propre, aux antigènes bacillaires.

Cet état allergique a sa traduction dans la réaction à la tuberculine.

§ 2. — Cuti-réaction. — Valeur spécifique

Des divers procédés utilisés jusqu'à présent, deux seulement subsistent : la cuti-réaction et l'intradermo-réaction.

Nous ne nous occupons ici que de la cuti-réaction.

TECHNIQUE. — Cette méthode, instituée par Von Pirquet, consiste, après aseptie de la peau et incision de l'épiderme par une scarification superficielle, à déposer sur cette dernière une goutte de tuberculine.

On choisit, de préférence, la région externe de la cuisse, ou, au bras et à l'avant-bras, les régions deltoïdienne et bicipitale.

A côté de la première scarification, on en fait une seconde, qui servira de témoin.

Il faut éviter de faire saigner.

Nous employons la tuberculine brute de l'Institut Pasteur.

La réaction doit se montrer positive ou négative.

1° **Cuti-réaction positive.** — Elle apparaîtra, environ au bout de six à dix-huit heures. Bien qu'elle ne soit pas toujours identique à elle-même,

il existe une *cuti-réaction type idéale*, que nous pouvons prendre comme modèle :

Après une rougeur des bords de la plaie, d'origine traumatique et très fugace, apparaît, en cas de cuti-réaction positive, un érythème qui va en s'étendant ; les bords de la plaie sont oedématiés. Bientôt surgit après les vingt-quatre premières heures, une papule rose qui fait saillie et mettra deux à trois jours à atteindre son maximum, et à présenter sa teinte rouge vif habituelle.

La zone, sur laquelle repose la papule, est *indurée, adhérente au derme* et *mobile* sur les plans profonds.

Cette induration est très importante à signaler.

Nous aurons donc : rougeur, surélévation, induration c'est-à-dire macule, papule, induration.

A côté de cette réaction positive type, avec toute sa série de manifestations locales, nous observons dans la clinique tous les cas intermédiaires avec un complexe symptomatique plus ou moins complet. L'intensité de la réaction locale peut être moins marquée et c'est pourquoi le clinicien se servira de ces termes de fortement ou nettement positive, moyennement ou faiblement positive. Finalement nous arrivons à des cas extrêmes où la réaction peut être cataloguée comme nulle :

C'est la *cuti-réaction négative*.

Dès le troisième jour, la papule commence à régresser : de rouge vif elle devient de coloration vineuse, puis jambonnée ; en même temps l'épi-

démie desquame. Enfin l'induration disparaît la dernière.

En résumé, une C. R. met de dix-huit à vingt heures à apparaître, deux à trois jours à atteindre son apogée, réalisant son cycle complet en dix à quinze jours en moyenne. Il n'y a pas de réactions générales; quand elles existent elles sont dues à des causes indépendantes de la tuberculine.

2° **Cuti-réaction négative.** — Lorsque la réaction est négative, cette induration, que nous venons de décrire, et dont nous avons signalé l'importance, n'existe jamais.

Par contre, la rougeur des bords de la plaie peut être un peu plus prononcée et un peu plus durable.

Dans aucun cas, il ne doit se produire de phénomènes généraux, même légers. Toute ascension de température, toute réaction locale, telle que lymphangite, adénite, impliqueraient une infection secondaire indépendante de la cuti-réaction.

Les cuti-réactions négatives, pour avoir quelque valeur, seront répétées en série, car une C. R. unique ne signifie rien, comme nous le verrons plus loin (défaut de technique, cuti-réaction faite au cours d'une maladie anergisante). Les craintes de sensibilisation de l'organisme sont aujourd'hui prouvées vaines; quelque soit le nombre des épreuves, les cuti réactions ne peuvent provoquer, chez un sujet l'apparition d'une réaction positive, que si, vraiment, il a été touché par le bacille de Koch (expérience de Debré-Paraf-Dautrebande).

La réaction à la tuberculine possède donc une individualité propre, telle qu'aucune autre toxine n'est capable de produire des résultats identiques.

Cette valeur spécifique a été suffisamment mise en lumière et trop généralement admise pour que nous insistions davantage sur elle.

Sa valeur diagnostique

Mais, comme pour beaucoup de méthodes de diagnostic, on a voulu demander à la cuti-réaction beaucoup plus qu'elle ne pouvait donner.

Aussi, l'enthousiasme du début fit bientôt place à quelques désillusions.

On lui reprocha notamment :

1° De se montrer presque toujours positive chez l'adulte ;

2° D'être trop souvent positive sans aucun signe de tuberculose ;

3° Enfin, d'être parfois négative, dans des cas de tuberculose avérée.

En réalité, la cuti-réaction est une méthode dont il faut savoir interpréter les résultats.

CHAPITRE IV

ETUDE CRITIQUE

Seule, une étude critique des cuti-réactions positives et négatives, va nous permettre de juger la valeur de la méthode.

Envisageons donc ces réactions et voyons quelle interprétation nous pourrions en donner.

§ 1. — Interprétation des cuti-réactions positives

Que signifie une cuti-réaction positive ? Une réaction positive permet d'affirmer que le sujet est infecté, à un degré quelconque, par le bacille de Koch.

Les résultats cliniques nous montrent, en effet, que la cuti-réaction n'est jamais positive sans infection tuberculeuse.

Von Pirquet déjà, trouvait, chez 100 enfants cliniquement tuberculeux, 88 réactions positives.

Marcel Ferrand et J. Lemaire observant 18 cas de tuberculose avérée obtiennent 16 cuti-réactions positives.

Méroy et Khalatof sur 20 cuti-réactions positives trouvent, à l'autopsie, 18 cas de tuberculose.

D'autre part, les travaux du professeur Nobécourt, de Ch. Mantoux et Perroy sont venus ajouter les preuves expérimentales, aux résultats cliniques et anatomiques en les confirmant.

Donc, une réaction positive signifie : infection tuberculeuse.

Comme au cours du développement de l'organisme humain, les chances de contamination augmentent avec l'âge, nous comprenons pourquoi le pourcentage des enfants ayant la cuti-réaction positive est plus faible que celui de l'adulte. Par exemple, un enfant de deux ans a eu moins d'occasions de s'infecter, quand il est élevé dans des conditions hygiéniques, qu'un adulte, qui par suite des conditions sociales, a eu au cours de ses antécédents de nombreuses occasions de se contaminer, soit à l'école, au lycée, à la caserne.

Mais peut-il y avoir réaction (+) : en dehors de la tuberculose ? en d'autres termes est-ce que seule la tuberculose est capable de donner une réaction positive ? Nous pouvons répondre par l'affirmative.

Sauf de très rares exceptions, dit Comby, quand la cuti-réaction est nettement positive, on peut affirmer la tuberculose.

C'est aussi l'opinion de Marfan, qui n'a jamais rencontré de cas où l'autopsie n'ait révélé une tuberculose, chez des sujets ayant eu des cuti-réactions positives.

Donc, l'infection tuberculeuse et elle seule, peut provoquer une cuti-réaction positive.

Mais, une réaction positive doit-elle entraîner le diagnostic de tuberculose en activité ? Nullement chez les grands enfants.

Il suffirait selon von Pirquet, d'un contact unique même lointain par le bacille de Koch et même sans trace actuelle aucune, pour que la cuti-réaction soit positive. Marfan, au contraire, n'admet que l'organisme ne peut réagir positivement que s'il est porteur au moins d'un bacille vivant. Et Calmette, de son côté, pense que tous les sujets réagissant à la tuberculine sont non seulement des individus antérieurement bacillisés, mais de véritables et actuels porteurs de bacilles et même, par intermittence, des semeurs de bacilles.

Cette conception, il est vrai, n'est pas admise par tous les auteurs. Elle a été particulièrement combattue, par Léon Bernard.

Il est généralement admis qu'une réaction positive ne peut permettre d'affirmer une tuberculose en évolution et qu'elle peut coïncider avec une forme latente ou même guérie.

Nous admettrons donc avec la majorité des auteurs, qu'une réaction positive est la signation évidente d'une touche de l'organisme par le bacille de Koch. Ceci nous explique comment nous pouvons rencontrer des individus en apparence indemnes, de tuberculose et présentant une cuti-réaction (+). Mais elle ne signifie pas plus que l'on se trouve en

présence d'un foyer en activité que d'un foyer éteint. Elle permet d'affirmer la présence d'anticorps tuberculeux, mais non de localiser le foyer, d'en connaître l'étendue, le degré, d'en apprécier l'état d'activité.

Bien plus, en présence d'une affection quelconque, quelle qu'elle puisse être, une réaction (+) ne doit pas entraîner le diagnostic de tuberculose actuelle mais peut être aussi d'une tuberculose guérie.

D'ailleurs la majorité des cuti-réactions(+) chez les grands enfants correspond à un nombre considérable de sujets cliniquement sains. Mais, il n'en est plus de même chez les nourrissons, et les enfants âgés de moins de deux ans.

Nous savons en effet que chez le nourrisson une cuti-réaction (+) est relativement rare et d'autant plus que le sujet est plus jeune.

Puis, peu à peu, à mesure que l'enfant grandit les cuti-réactions deviennent plus fréquemment positives suivant une courbe progressivement croissante et ceci s'explique par les occasions de plus en plus nombreuses de contamination rencontrées par l'enfant.

Nous nous permettrons de rapporter plus loin des statistiques tout à fait démonstratives à cet égard.

C'est donc surtout chez le nourrisson que la C. R. (+) présente une grande valeur.

Par sa constatation nous pouvons affirmer un processus tuberculeux en activité et généralement de localisation de l'appareil respiratoire.

Quant à la C. R. négative du nourrisson, elle peut signifier soit que celui-ci n'a pas encore été contaminé, soit s'il est reconnu tuberculeux, qu'il n'est plus en état de résistance.

Dans ces derniers cas la C. R. (—) entraîne un pronostic fatal à bref délai, les anticorps ayant disparu, l'organisme ne peut réagir pour donner une réaction positive.

Contrairement à ce qui a lieu chez le nourrisson, où diagnostic et pronostic sont intimement liés, la C. R. (+) chez l'adulte indique un processus de défense de l'organisme contre la tuberculose, que A. Jousset entre autres a mis en lumière.

Interprétations des C. R. négatives

Nous laisserons de côté les C. R. (+) pour ne nous occuper que de la C. R. (—) chez les enfants. Ceux-ci, comme nous allons le voir, présentent des réactions négatives de moins en moins fréquentes à mesure qu'ils avancent en âge.

Les nombreuses statistiques parues jusqu'à ce jour le prouvent surabondamment.

Dès 1907, M. V. Pirquet, signalait que déjà dès l'âge de 2 ans, la plupart des enfants même non cliniquement tuberculeux, réagissaient à la tuberculine.

Puis Meroy et Khalatoff publiaient en 1911 une statistique portant sur des enfants âgés de 0 à 15 ans, dont la moyenne donne une proportion de 48,1 0/0 de cas négatifs, tandis que Hamburger et Sluka d'une part, Burkharat d'autre part trouvent respective-

ment 63 o/o et 62 o/o. L'année suivante, Paiseau et Tixier font paraître une statistique portant sur un certain nombre d'enfants du service du professeur Hutinel sur lesquels avaient été expérimentées des intra-dermo-réactions.

Cette statistique que nous publions, montre avec précision la fréquence décroissante des réactions négatives avec l'âge :

C'est ainsi que de :

0 mois à 3 mois	nous trouvons	92,3 o/o	de cas négatifs.
3 — à 2 ans	—	79 o/o	—
2 — à 7 —	—	43 o/o	—
7 — à 15 —	—	22 o/o	—

Ces chiffres diffèrent quelque peu de ceux fournis par Overland en 1913 qui, opérant sur des enfants de la ville de Bergen, âgés de 7 à 10 ans, trouve chez les premiers 71 o/o et chez les seconds 49 o/o de cas négatifs.

Nous croyons ne devoir rappeler que pour mémoire, les travaux similaires de Kuchenhof en 1913 qui ne fit à ses malades qu'une seule injection de tuberculine, ce qui enlève beaucoup de sa valeur d'interprétation.

La statistique de Fishberg en 1915 semble moins sévère que celle de Paiseau et Tixier. Nous en extrayons le pourcentage suivant :

Enfants de 3 à 4 ans.....	50,75 o/o	de cas négatifs.
— 5 à 6 ans.....	50 o/o	—
— 7 à 10 ans.....	35 o/o	—
— 11 à 14 ans.....	30,6 o/o	—
— 14 ans.....	25 o/o	—

Puis Moro en 1918 s'élève contre cette conception trop répandue que la réaction à la tuberculine se montre presque toujours positive chez les grands enfants, conception qui proviendrait de l'interprétation erronée de la statistique de Hamburger et Monti.

Ces auteurs en effet, utilisant le Mantoux, ne trouvaient plus chez des enfants de 11 à 14 ans qu'une proportion de 6 o/o de cas positifs alors que Von Pirquet admettait une moyenne de 32 o/o.

Moro à l'appui de ses dires présente 19 enfants dont 15 avec une cuti-réaction absolument négative.

Schultz lui aussi, conclut dans le même sens, en s'appuyant sur 15 cas de cuti-réactions complètement négatives obtenues chez des grands enfants de la ville de Hambourg. D'après ces auteurs, trop fréquemment on admettait comme réaction positive, des réactions inflammatoires dues à des défauts de technique ou des impuretés du vaccin et non à la cuti-réaction même.

Moro et Volkmann, opérant à Heidelberg trouvent chez des enfants les résultats suivants :

De 3 à 5 ans :

71,3 o/o de cas négatifs.

De 5 à 7 ans :

71,8 o/o de cas pris dans la classe pauvre.

86 o/o de cas pris dans la classe aisée.

De 7 à 10 ans :

65,7 o/o de cas pris dans la classe pauvre.

71,4 o/o de cas pris dans la classe aisée.

De 10 à 14 ans :

58,7 o/o de cas pris dans la classe pauvre.

66,7 o/o de cas pris dans la classe aisée.

Ceci ne fait que confirmer l'opinion générale du paupérisme, facteur de tuberculose.

Schloss, en 1917 faisant subir à 185 enfants la réaction de Pirquet répétée, suivie du Mantoux à doses croissantes ne trouve plus que 3 o/o seulement de cas négatifs.

Hilgier et Gontzen, opérant de la même façon dans une école de filles trouvent une moyenne beaucoup plus élevée : soit 20 o/o de cas négatifs. Nous ne citerons pas la statistique de Germaine Mioche dont les chiffres se rapprochent sensiblement de ceux de Paiseau et Léon Tixier.

Ces différences de pourcentage, que nous relevons dans ces diverses statistiques, peuvent provenir d'une part de la technique employée, d'autre part du milieu dans lequel les auteurs ont opéré.

A l'appui de cette dernière opinion qu'il me soit permis de donner quelques précisions.

Overland, opérant dans deux écoles de conditions hygiéniques différentes, trouve 62 o/o de cas négatifs dans l'une, alors qu'il n'obtient plus que 54 o/o dans l'autre où l'hygiène laissait plus à désirer.

Umber, en 1919, publie une statistique faite pendant la guerre en opposition avec une autre obtenue avant guerre et trouve les différences suivantes :

Avant guerre :

De 7 à 10 ans : 53 o/o de cas négatifs.

De 11 à 14 ans : 44 o/o de cas négatifs.

Pendant la guerre :

De 7 à 10 ans : 44 o/o de cas négatifs.

De 11 à 14 ans : 34 o/o de cas négatifs.

La moyenne des cuti-réactions négatives se trouvait donc abaissée du fait des privations causées par l'état de guerre.

Au contraire *Dethloff*, en 1916, observant 60 enfants âgés de plus de 4 ans, pris dans un milieu indemne de tuberculose, ne trouve que des cas négatifs.

Et *Bjom Hansen* la même année, essayant la tuberculine dans un hôpital de montagne où jamais n'avait été constaté un seul cas de mort par tuberculose, ne put obtenir lui non plus un seul cas de réaction positive sur 17 enfants âgés de moins de 15 ans.

Nous voyons par là combien peuvent être différents les résultats d'une réaction à la tuberculine selon les milieux auxquels on s'adresse.

A côté de l'influence du milieu, il est intéressant de noter l'action que semblent avoir les saisons sur la sensibilité des sujets à la tuberculine.

Hamburger observe que, au début de l'année, au printemps, les enfants étaient particulièrement sensibles à la tuberculine : la réaction était si intense que tout l'avant-bras se trouvait tuméfié, en même temps que se produisait une réaction général avec

de la fièvre. D'abord tenté de croire que le médecin avait fait une erreur de dosage il put se convaincre par la suite que même de petites doses produisaient une vive réaction locale et générale.

Au cours de l'automne 1919 au contraire, la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction chez des enfants suspects de tuberculose se montrèrent rarement positives et des enfants porteurs de signes de tuberculose éteinte ne réagirent tardivement qu'à une dose de 1 milligramme alors que les doses de 0 mgr. 001, de 0 mgr. 01, de 0 mgr. 1 ne provoquèrent aucune réaction locale.

Il semble donc que la sensibilité à la tuberculine soit plus grande au début de l'année qu'en automne et qu'il faille rapprocher ce fait de l'augmentation de fréquence des affections tuberculeuses au printemps et de leur diminution en automne.

Cette marche parallèle des périodes d'hypersensibilité à la tuberculine et des périodes de plus grande fréquence de la tuberculose n'est peut être que l'expression d'une combativité renforcée, d'une faculté plus grande de lutte vis-à-vis du bacille de Koch.

Quelles conclusions allons-nous tirer de la lecture de ces statistiques ?

Celles-ci nous montrent que la cuti-réaction est négative chez le nouveau-né et dans certains milieux où cliniquement il n'y a pas de tuberculose.

Nous pouvons donc en déduire cette notion géné-

rale que à des cuti-réactions négatives faites en série correspond une absence de tuberculose.

Cette proposition vraie dans la plupart des cas deviendrait inexacte si l'on considérait sa valeur absolue ; elle souffre certaines exceptions.

En effet : une cuti-réaction peut être négative chez un tuberculeux soit au début, soit à la fin de la maladie, soit sous l'influence de certains états pathologiques et physiologiques.

Ainsi aux tout premiers débuts de l'infection tuberculeuse, il existe une période pendant laquelle l'organisme, quoique touché par le bacille, ne réagit pas encore à la tuberculine. Ce laps de temps, bien étudié par Debré, Jacquet, Paraf et Dautrebande a reçu de ceux-ci le nom de période anté-allergique. Elle répond au temps écoulé depuis le moment de l'infection bacillaire jusqu'à celui où l'organisme est capable de manifester son atteinte par une réaction positive à la tuberculine.

C'est en somme une période d'incubation comparable à celle du début de la syphilis.

Les auteurs allemands interprétant mal cette période de latence attribuaient au nouveau-né une diminution de la faculté de réaction vis-à-vis de la tuberculine. Les expériences de Kleinschmidt tendent en effet à prouver qu'un organisme, jeune possède une faculté moindre de préparer des anticorps et de réagir par conséquent à la tuberculine : alors que les adultes (cobayes) réagissent au bout de six jours, les nouveau-nés ne le font qu'au bout de six semaines.

D'autre part, Debré, Paraf et Dautrebande sont arrivés à déterminer le rôle de la dose, de bacilles injectés, celui de la voie de pénétration et les modifications que l'état de grossesse peut apporter dans l'apparition de la cuti-réaction.

Par leurs expérimentations sur le cobaye, ils ont pu montrer que l'I. D. R. apparaissait dix jours après l'infection tant sur le nouveau-né que sur l'animal adulte infirmant ainsi les expériences de Kleinschmidt plus haut citées. Donc, chez les cobayes tout au moins, la durée de cette période dépendrait, non pas de l'âge du sujet mais de la dose bacillaire infectante.

Durée de la période anté-allergique chez l'homme.

Cette durée a été diversement jugée selon les auteurs. C'est ainsi que Von Pirquet l'estime à trois mois, Hamburger à quelques semaines et Dietl à quelques jours. La diversité de ces résultats semble devoir s'expliquer par les différences des doses bacillaires infectantes. En effet, les travaux de Debré, Paraf et Dautrebande montrent que du moins, chez le cobaye, « la durée de la période anté-allergique est souvent « proportionnelle à la dose de bacilles injectés et que « à l'inoculation d'une dose faible correspond une « période anté-allergique longue, tandis qu'à l'inoculation d'une dose forte de bacilles correspond une « période anté-allergique courte ».

De même, chez les nourrissons, les faits cliniques permettent de dire que : à une infection légère cor-

respondra une période anté-allergique longue suivie d'une maladie bénigne tandis qu'une infection massive aura pour conséquence une période anté-allergique courte et une évolution souvent rapidement mortelle.

Quoi qu'il en soit de la durée de cette période, retenons qu'elle correspond à une phrase où l'organisme, bien que touché, répond encore négativement à la tuberculine. C'est, dirons-nous, l'anergie de la phrase d'incubation bacillaire.

De même que le début de la tuberculose, la fin de cette maladie est marquée par l'apparition d'une réaction (—) à la tuberculine. On la rencontrera chez les tuberculeux atteints de granulie, de miliaire généralisée, de broncho-pneumonie étendue et, en général, chez tous les phthisiques à mauvais état général ou arrivés au terme ultime de la maladie ou encore à la suite d'hémoptysies.

Enfin, dans la méningite tuberculeuse, la cuti-réaction a souvent été négative au stade terminal. Toutefois, il semble intéressant de noter que, d'après les recherches de Fini en 1917 l'intra-dermo-réaction serait dans ces cas, toujours *positive* contrairement à la cuti-réaction et augmenterait d'intensité dans les derniers jours.

Tous ces cas s'accompagnent donc le plus souvent d'une réaction *négative* de cachexie.

En un mot, on peut dire d'une façon générale qu'à tuberculose aiguë ou très avancée correspond une cuti-réaction *négative*.

Anergie

La cuti-réaction va se montrer encore négative sous l'influence de certains états pathologiques.

Déjà, Von Pirquet avait observé cet état particulier de l'organisme qu'il avait appelé : anergie. Cet état semble témoigner soit d'une hyper-résistance de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch, soit d'une incapacité réactionnelle due à une surcharge bacillaire et toxémique. Quoiqu'il en soit de l'explication, il existe incontestablement un certain nombre de maladies dites anergisantes. Nous allons étudier celles qui peuvent affecter l'appareil respiratoire chez les grands enfants.

La rougeole

Dès 1907, Von Pirquet remarquait que la rougeole était une maladie anergisante.

En 1919, Jules Lemaire, dans sa thèse, présentait des cas de cuti-réaction négative dans la rougeole. Il nota que ces cuti-réactions, négatives pendant la période aiguë de cette éruption redevenaient positives à la convalescence.

Depuis, les travaux de Meroy et Kalatof, en 1911, de Moltchanof, de Daniel en 1912, de Sticken en 1913 confirmèrent cette remarque.

Salvetti qui suivit des malades, avant, pendant et après leur rougeole montra que des réactions à la tuberculine positives avant l'éruption devenaient

négligentes pendant l'éruption, pour réapparaître repositives à la convalescence.

Combes, de son côté, montra que ces variations dans la cuti-réaction correspondaient à la diminution, la disparition et la réapparition des anticorps, en rapport avec les périodes de la maladie : éruption, exanthème, convalescence. Ultérieurement les travaux de Moro, de Bloomfield et Mateer, de Pierre Janet sont venus confirmer ces données.

La rougeole est donc une maladie anergisante où l'on voit la réaction à la tuberculine s'atténuer, disparaître et reparaitre avec les périodes d'invasion, d'éruption et de convalescence.

Il est intéressant de noter que cette anergie morbilleuse ne se montre pas exclusivement vis-à-vis de la tuberculine, mais aussi vis-à-vis de la vaccination jennérienne et Netter a montré que les sujets antérieurement vaccinés avec succès entraient brusquement en état d'anergie vaccinale, vis-à-vis du vaccin de Jenner, sous l'influence d'une rougeole intercurrente.

De même, chez des typhiques, Jean Bernard et Paraf ont montré que l'apparition de la rougeole provoquait la suspension du pouvoir agglutinant de leur sérum.

Scarlatine

La scarlatine semble, si nous éliminons les cas où elle s'accompagne de Broncho-pneumonie n'être pas une cause d'anergie.

Les recherches de Moltchanoff, d'Aplekmant, de Mme Haertowitch, de Bloomfield et Mate s'accordent toutes sur ce point.

La grippe au contraire semble être une cause d'anergie. Dès 1908 Comby signalait un cas de grippe avec réaction négative et Combes reprenait la question et notait dans la grippe la coïncidence des cuti-réactions négatives avec l'hypoleucocytose. Puis trois après, Müller niait toute influence de la grippe sur la réaction à la tuberculine, n'accordant d'intérêt qu'à l'état général mauvais dans la pneumonie grippale, cause de cette réaction négative.

Depuis, les travaux de Debré, confirmés par les recherches de Lereboullet et de Schiffer, prouvent que la grippe s'accompagne d'un état anergique tant dans la période fébrile que dans la convalescence.

Le pourcentage des cas négatifs serait d'après Schiffer :

De 95,3 o/o pendant la période fébrile ;

De 96,4 o/o pendant la convalescence ;

Il semble donc qu'il ne faille pas incriminer la fièvre pour expliquer ces réactions négatives.

De leur côté Bloomfield et Mateer ayant remarqué que la grippe s'accompagnait d'une leucopénie notable, suggérant une défaillance de l'organisme eurent l'idée de rechercher la cuti-réaction dans cette affection.

Sur 19 grippés, légèrement atteints et sans aucun signe de tuberculose en activité, ils ont trouvé 18 cuti-réactions négatives pendant la période fébrile,

lesquelles cuti-réactions redevinrent positives chez 17 d'entre eux pendant la convalescence.

Il restait donc 1 cas chez lequel la recherche systématique de la cuti-réaction répétée eut pu donner des conclusions intéressantes.

Il semble donc que la grippe soit également une maladie anergisante.

Typhoïde

Dans la fièvre typhoïde les résultats des réactions à la tuberculine sont moins fréquemment négatives. Oppert dans sa thèse (1908) cite les observations de deux enfants âgés respectivement de 5 ans et de 8 ans $1/2$, atteints de typhoïde et chez lesquels les réactions à la tuberculine furent négatives.

La même année Combes signale une cuti-réaction négative dans une typhoïde, mais il ne faut pas oublier qu'il s'agissait d'une typho-bacillose avec pneumonie caséreuse, ganglions caséux et lésions de tuberculose étendue. Mantoux qui a employé l'intra-dermo-réaction méthode qui paraît plus sensible que la cuti-réaction ne trouve sur 65 typhiques que 36 réactions négatives, et Charles Daniel ne signale en sa thèse que des retards plus ou moins prolongés dans l'apparition de la réaction. Signalons les recherches de Moro en 1918 puis de Paiseau et Léon Tixier en 1919, ces deux auteurs observent 2 typhiques chez lesquels l'intra-dermo-réaction se montra positive dans les premiers jours de la maladie pour ne

devenir franchement négative que pendant la convalescence.

A l'appui de ces travaux et en confirmant les conclusions, les recherches de Bloomfield et Matter prouvent que jamais au début de la typhoïde la cuti-réaction ne devient négative. Enfin Germaine Mioche en 1920 publie dans sa thèse 7 cas de typhoïde à cuti-réaction positive.

Plus récemment nous avons eu l'occasion d'observer 2 cas de typhoïde dans le service du professeur Nobécourt.

Chez un enfant de 13 ans $1/2$ on fit trois cuti-réactions dont deux pendant la période fébrile et une, trois jours après la chute de la température ; les deux premières faites le neuvième et le vingt et unième jour en pleine fièvre ont été négatives ; la troisième faite pendant l'apyrexie a été positive quoique retardée.

L'autre observation concerne un enfant de onze ans et demi chez lequel furent faites successivement trois réactions de Pirquet et une réaction de Mantoux. Les trois réactions de Pirquet faite en pleine fièvre les huitième, quinzième et vingt-quatrième jours ont été négatives. Celle de Mantoux faite seize jours après la chute de la température, soit le quarantième jour, a été positive.

De l'ensemble de ces observations il résulte que la typhoïde peut être parfois une cause d'anergie, particulièrement pendant la période fébrile, laquelle donnerait un pourcentage de 55,3 o/o de cas négatifs.

Coqueluche

Il semble que sous l'influence de la coqueluche la cuti-réaction à la tuberculine soit moins fréquemment positive.

Les travaux de Variot, Léon Tixier et Paisseau, Mlle Andrée Patte, Sclemmer apportent de nouvelles preuves de cette action empêchante.

Plus récemment encore, le professeur Nobécourt a publié un certain nombre de cas d'où il découle que non seulement les cuti-réactions sont rarement positives au cours de la coqueluche mais encore que de positives ces cuti-réactions peuvent devenir négatives sous l'influence de cette maladie.

Nous serions beaucoup plus affirmatif si tous les cas de coqueluche publiés jusqu'ici ne s'accompagnaient pas fréquemment de broncho-pneumonie, maladie à action anergisante.

Pneumonie et broncho-pneumonie

Dès 1908 Comby observait que la pneumonie caséuse s'accompagnait souvent d'une cuti-réaction négative. Puis vinrent en 1912 les travaux de Paisseau et Léon Tixier. Ces auteurs, observant 102 cas de pneumonie chez des enfants de 3 à 15 ans, notent 63 intra-dermo réactions négatives soit un pourcentage de 61,7 0/0.

Ces auteurs ont pu faire apparaître cette influence

suspensive de la pneumonie d'une façon plus évidente et réellement instructive. Six de ces pneumoniques, ayant présenté une intra-dermo-réaction négative pendant la période fébrile ou quelques jours après la défervescence, ont été soumis de nouveau quelques jours ou quelques semaines après à une nouvelle intra-dermo-réaction ; or celle-ci s'est montrée positive.

D'ailleurs les travaux ultérieurs de Méroy et Kalatoff, de Ch. Daniel en sa thèse, de Stiken, de Combes sont venus apporter des documents nouveaux en faveur de cette action empêchante.

Reiss en 1918, publiant le résultat de 120 observations sur des enfants, ne trouve que 2 cas positifs contre 7 à réaction négative renouvelée d'ailleurs trois jours après et toujours négative.

Moro, la même année, confirme que la cuti-réaction est négative dans la pneumonie.

De même le professeur Nobécourt observant 47 malades de pneumonie ou de broncho-pneumonie obtient 37 curi-réactions négatives soit 78,72 0/0.

Il semble donc que dans la majorité des cas la pneumonie soit une cause d'anergie.

Asthme

L'asthme est une maladie assez fréquente chez l'enfant, particulièrement vers la dixième année. Le professeur Hutinel cite 222 cas dont :

25 à 1 an ; 118 de 1 à 10 ans ; 79 de 10 à 20 ans.

L'asthme peut être symptomatique soit d'une affection nasale, hypertrophie des cornets, polypes, catarrhes chroniques, végétations adénoïdes, du cavum, soit d'une affection vermineuse, soit encore d'un séquelle de bronchite simple, rubéolique, coquelucheuse, grippale, d'une pneumonie ou broncho-pneumonie, d'une A. T. B.

Cependant la tuberculose surtout la forme fibreuse, semble devoir tenir une place de plus en plus importante dans le cadre étiologique de l'asthme.

Aussi donc, la réaction à la tuberculine en permettant le diagnostic causal, présenterait un réel intérêt.

Il serait donc utile de compléter les observations que Reiss publiait en 1918.

Dans trois cas d'asthme, ce dernier essaya et renouvela la réaction à la tuberculine.

Celle-ci se montra chaque fois négative. Un nombre aussi restreint d'observations ne nous permet pas de conclure à une anergie d'origine asthmatisque.

Anergie hépatique

L'attention du monde médical a été attirée en 1921 par une communication de Noël Fiessinger et Paul Brodin sur la question de l'anergie d'origine hépatique.

Les auteurs admettent que la grande insuffisance hépatique diminue la résistance du sujet à la tuber-

culose et en favorise la généralisation. Pour vérifier cette hypothèse, ils ont recherché comment réagissaient à la C. R. à la tuberculine, les malades atteints d'affection du foie.

Ils constatèrent que la C. R. est presque toujours négative lorsqu'il existe un trouble sérieux du fonctionnement hépatique et concluent à la possibilité d'une anergie hépatique par insuffisance fonctionnelle du foie.

Cependant cette opinion n'a pas été confirmée par les recherches du professeur Nobécourt. Ce dernier observa et publia entre autre cas, celui d'une fillette tuberculeuse et syphilitique, atteinte du syndrome d'Hutinel, chez laquelle la réaction était nettement positive.

Il semble donc qu'il faille attendre avant de se prononcer sur la question de l'anergie hépatique.

Etats physiologiques

Il n'y a pas que les maladies qui soient capables de modifier la réaction de la tuberculine.

Certains états physiologiques eux aussi peuvent s'accompagner d'un état anergique.

C'est ainsi que pendant la grossesse Bar et Devraigne ont trouvé diminuée, la réaction à la tuberculine.

De même le professeur Nobécourt et Paraf ont constaté le même affaiblissement de la réaction après l'accouchement. A la suite de ces travaux, Bernard

Salanon et Joannon ont été naturellement amenés à s'occuper de l'anergie pendant les règles

Ces auteurs, contrairement à l'opinion de Coulaud, après avoir fait pratiquer des C. R. en dehors des règles et vers leur apparition, arrivent aux conclusions suivantes :

1° Le plus souvent dans 40 o/o des cas la menstruation n'influence nullement la C. R.

2° Souvent dans 33 o/o des cas la C. R. + est plus intense.

3° Jamais une C. R. antérieurement franchement +, ne devient (—) pendant la menstruation.

Il semble donc que si la grossesse et la période consécutive à l'accouchement peuvent être une cause d'anergie, il n'en est rien dans la menstruation qui, bien au contraire favoriserait plutôt la réaction positive à la tuberculine.

Etats anergiques dus à la technique

Il arrive que parfois on constate des cutiréactions négatives qu'on ne peut expliquer par un état pathologique ou physiologique quelconque ; c'est très souvent du côté de la technique qu'il faut incriminer le résultat : ou c'est le vaccin dont la valeur qualitative est défectueuse et par suite n'a donné lieu à aucune manifestation ou bien il s'agit de réactions inflammatoires dues à une infection surajoutée, manque d'asepsie du champ opératoire ou préparation insuffisamment stérile.

Dans ces cas l'inflammation peut tout aussi bien masquer une réaction positive ou négative. C'est surtout les médecins qui n'ont pas l'habitude de ces procédés qui traduisent trop facilement comme réaction positive, une réaction due à une infection surajoutée.

Nous venons de voir, en plus des états physiologiques, un certain nombre de maladies dans lesquelles la cuti-réaction devient négative.

Mais ce n'est là qu'un accident, qu'une anergie transitoire, et la constatation d'une cuti-réaction négative ne permettra pas ici, d'écarter le diagnostic de tuberculose.

Il n'en est plus de même dans certaines affections des voies respiratoires dont les signes cliniques peuvent faire égarer le diagnostic mais où la réaction à la tuberculine, négative, va nous permettre d'écarter l'hypothèse de tuberculose.

Adénopathie Trachéo-bronchique

Les infections des voies respiratoires, si fréquentes chez l'enfant : rougeole, coqueluche, broncho-pneumonie, bronchite chronique, tuberculose, angine, hypertrophie chronique du tissu lymphoïde du pharynx, doivent retentir et retentissent en effet sur les différents groupes de ganglions qui entourent la trachée et les bronches.

L'adénopathie trachéo-bronchique est parfois le seul symptôme clinique d'une tuberculose pulmo-

naire elle est toujours le signe d'une infection de l'arbre respiratoire. L'hérédosyphilis il est vrai peut en être la cause. Il importera donc de dépister le plus tôt possible cette adénopathie trachéo-bronchique ; la réaction à la tuberculine nous le permettra parfois.

Si, bien souvent une adénopathie trachéo-bronchique, chez un grand enfant, s'accompagne d'une cuti-réaction positive, il n'en faut pas conclure, comme l'ont fait les auteurs anciens, qu'elle est toujours un signe de tuberculose. Si rares que soient les réactions négatives elles n'en constituent pas moins un groupe appréciable.

Moro en 1918 analyse un certain nombre de cas concernant des enfants de Vienne et de Munich atteints d'adénopathie trachéo-bronchique ; les symptômes cliniques sont les suivants : enfants ayant tendance aux températures sub-fébriles associées souvent aux sueurs nocturnes, à de la toux, particulièrement la nuit, parfois à la suite de coqueluche ou d'influenza, parfois sans aucune affection préalable. A ce tableau clinique s'ajoutent des radiographies faites systématiquement et constatant la présence de ganglions trachéo-bronchiques.

Moro pratique chez tous ces enfants des cuti-réactions renouvelées une ou deux fois et conclut que la cuti-réaction plusieurs fois négative équivaut à l'absence de tuberculose. L'avenir de ces malades confirma ces conclusions.

Schultz de même en 1918 a pu rassembler 18 cas

particulièrement instructifs. Il s'agit d'enfants qui pour différentes raisons pouvaient être suspects de tuberculose : Adénopathie trachéo-bronchique, affections ganglionnaires, pulmonaires, osseuses et articulaires qui, sans offrir de manifestations morbides typiques présentaient cependant un habitus suspect : anémie de la peau et des muqueuses, état de nutrition diminuée, constitution organique affaiblie, tendance à des élévations de température, ou antécédents familiaux chargés.

La technique employée fut la suivante : d'abord l'auteur employa la réaction cutanée avec l'alt-tuberculine concentrée ; quand les résultats furent négatifs l'épreuve fut renouvelée une seconde fois ; puis il la fit suivre de la réaction percutanée de Moro en même temps qu'il injectait par voie intra-cutanée 1/10 de centimètre cube d'Alt-tuberculine de Koch aux doses progressivement croissantes des solutions au 1/10.000, 1/1000, 1/100, 1/10 ; les réactions furent négatives. On peut donc conclure avec l'auteur que ces enfants sont ou indemnes, ou bien guéris, ou encore dans un état de tuberculose inactive.

Pour appuyer notre aperçu sur cette question nous rapporterons quelques observations que nous avons pu recueillir dans le service du professeur Nobécourt.

OBSERVATION D 4.311

Adénopathie trachéo-bronchique

L'observation suivante concerne un garçon de 5 ans 1/2, R. M..., qui entre le 15 avril 1921, salle Bouchut parce qu'il tousse et crache beaucoup depuis une semaine. Sa taille est de 1 m. 06, il pèse 18 kgr. 350.

Ses antécédents personnels décèlent une broncho-pneumonie et une coqueluche à 4 ans.

Ses antécédents héréditaires ne permettent pas de supposer une hérédo-syphilis.

Cet enfant présente d'ailleurs un bon état général sans stigmate de syphilis.

L'examen des poumons révèle des signes de bronchite diffuse des deux côtés et en arrière une zone de submatité à la base droite ; l'espace interscapulaire présente une tonalité un peu élevée.

Des signes très nets d'adénopathie trachéo-bronchique sont constatés cliniquement et confirmés par la radiographie faite par le Dr Duhem : gros ganglions congestifs à droite de l'oreillette droite quelques formations ganglionnaires au niveau du hile, des deux côtés.

Rien aux bases, ni aux sommets.

De plus : rhino-pharyngite.

Cet enfant soumis à la tuberculine le 6 avril, le 3 et le 12 mai, n'a jamais eu une cuti-réaction positive. Traité d'ailleurs par la teinture d'iode (XX gouttes par jour) il n'a pas tardé à s'améliorer ; et quand il a quitté le service un mois après sa rentrée, il avait repris 950 grammes et ne présen-

tait plus qu'une respiration un peu soufflante dans l'espace inter-scapulo-vertébral droit.

Nous sommes donc ici en présence d'un enfant, atteint de rhinopharyngite et porteur d'adénopathie trachéo-bronchique avec bronchite, chez lequel la cuti-réaction a permis d'éliminer le diagnostic de tuberculose.

OBSERVATION D. 4.362

Adénopathie trachéo-bronchique. — Végétations adénoïdes

Un garçon de 12 ans, entre salle Bouchut le 8 juillet, parce que depuis quatre mois il tousse et maigrit.

Depuis une rougeole contractée à 8 mois, il est sujet aux bronchites. Il a subi l'ablation des végétations adénoïdes.

Il n'a pas de fièvre. On constate une bronchite généralisée, de la submatité, une respiration soufflante de la broncho-égophonie, de gros râles humides aux bases, principalement à gauche, des signes d'adénopathie trachéo-bronchique. La radiographie montre une adénopathie trachéo-bronchique assez importante et un aspect normal des poumons. Il existe de grosses amygdales et des végétations adénoïdes. L'expectoration est assez abondante, muco-purulente sans bacilles de Koch. Le Bordet-Wassermann est négatif, 4 cuti-réactions pratiquées en cinq semaines sont négatives ; les symptômes s'atténuent peu à peu, mais cependant à la sortie du service, au bout de trente et un jours on perçoit encore des signes d'adénopathie trachéo-bronchique et des râles humides aux bases.

Voici donc encore un enfant atteint de végétations

adénoïdes et d'adénopathie trachéo-bronchique chez lequel sans la réaction à la tuberculine le diagnostic de tuberculose ganglionnaire aurait pu être posé alors qu'il s'agissait simplement d'une affection banale.

Il existe encore une autre cause d'A. T. B. qui n'est pas encore classique mais sur laquelle le professeur Nobécourt attirait récemment l'attention.

C'est l'A. T. B. apparaissant au cours de la fièvre typhoïde et qui pourrait, elle aussi, faire égarer le diagnostic étiologique; qu'il me soit permis de citer l'observation suivante.

OBSERVATION D. 4.425

A. T. B. éberthienne. — Fièvre typhoïde

Enfant 10 ans, rentré salle Bouchut le 6 septembre 1921, pour fièvre typhoïde. Il est au sixième jour de la maladie confirmée par un séro-diagnostic positif au 1/100 pour le bacille d'Eberth. Au vingtième jour, apyrexie.

A ce moment on constate du côté droit du thorax, à la partie interne de la région sus-épineuse et dans l'espace inter-scapulo-vertébral de la submatité, de la résistance au doigt, une expiration un peu soufflante et prolongée.

La percussion de la région para-sternale, à la hauteur du manubrium dénote de la submatité.

La transsonnance thoracique est exagérée.

Ces symptômes vont en diminuant d'intensité pour disparaître cinq semaines après la défervescence. Seule une respiration un peu rude est encore perçue au niveau du hile.

La radiographie révèle les ombres hilaires bilatérales de volume moyen, un espace rétro-cardiaque obscur dans les deux tiers inférieurs, et des champs pulmonaires normaux.

Des cuti-réactions à la tuberculine ont été pratiquées, l'une au huitième jour de la typhoïde en pleine période fébrile; les autres pendant la convalescence, les deuxième, onzième et vingt-septième jours de l'apyrexie.

Toutes ont été négatives de même qu'une intra-dermo-réaction pratiquée en même temps que la dernière cuti-réaction. Enfin une cuti-réaction, pratiquée quatre-vingt jours après la défervescence, fut encore négative.

Voici donc un enfant qui au cours d'une fièvre typhoïde présenta des signes d'adénopathie trachéo-bronchique et de congestion de la partie interne du sommet droit.

Ces signes, qui classiquement ne font pas partie du cadre nosologique de la fièvre typhoïde, devaient attirer l'attention du clinicien et laisser craindre une infection bacillaire au cours de la maladie.

Seule la réaction à la tuberculine a pu nous permettre d'éliminer la tuberculose et de penser qu'il s'agissait plutôt d'une localisation due au bacille d'Eberth.

D'autre part si on avait pu penser à une anergie due à la fièvre typhoïde lors des trois premières cuti-réactions, la quatrième pratiquée si longtemps après la défervescence, élimine cette hypothèse et nous devons conclure que cet enfant est indemne de toute affection tuberculeuse.

Il existe encore une cause d'adénopathie trachéo-bronchique. C'est l'hérédo- Σ . Toutefois les cas d'A. T. B. d'origine hérédo-syphilitique semblent rares et la littérature n'en contient que de rares exemples. « Les cas se comptent encore », dit le professeur Hutinel et la thèse de Nadal confirme cette opinion.

Nous rappellerons cependant la thèse de Dufourg qui cite l'exemple d'une fillette de 10 ans $1/2$, manifestement hérédo-syphilitique et porteur d'une adénopathie trachéo-bronchique. Cette enfant fut soumise au traitement mercuriel et ioduré et l'on vit cette A. T. B. disparaître en quelques semaines.

Plus récemment Judelli en 1912 cite trois enfants présentant de l'A. T. B. avec un Bordet-Wassermann positif et chez lesquels les C. R. restèrent négatives.

En 1913, Volenhofser publie des cas analogues et relate en outre l'autopsie d'un de ses malades. Il le trouva porteur de dilatations bronchiques et d'un « ganglion d'aspect succulent entouré de périadénite présentant de la vascularité », signes assez fréquents d'Hérédo-syphilis.

A l'appui de ces observations nous citerons quelques cas d'A. T. B. chez les H. Σ que nous avons pu suivre dans le service du professeur Nobécourt.

OBSERVATION B. 728

Hérédo-syphilis, adénopathie trachéo-bronchique

La première de ces enfants est une fillette de 8 ans. M.-L. T...

Cette enfant depuis six mois seulement à Paris entre aux Enfants-Malades, le 28 mars 1921 parce qu'elle tousse depuis trois semaines surtout la nuit et que sa taille et son poids restent stationnaires.

Les anamnèses nous apprennent qu'elle est née avant terme, à 8 mois, pesant à peine 4 livres, qu'elle n'a marché qu'à 15 mois.

Le père est mort à la guerre, la mère n'est jamais malade mais présente une anémie rebelle à tout traitement.

Elle n'a jamais fait de fausse couche, mais a mis au monde un fil atteint de paralysie infantile.

A son entrée, cette fillette mesure 1 m. 15 et pèse 19 kgr. 400.

L'état général est bon, mais les téguments sont pâles.

L'examen du nez, de la bouche et du rhino-pharynx nous montre un effondrement de la cloison nasale, des dents crénelées à la mâchoire inférieure, une voûte palatine légèrement ogivale. Le pharynx est normal, pas de grosses amygdales, ni de végétations, aucuns ganglions cervicaux, ni axillaires.

L'examen clinique du poumon décele une adénopathie trachéo-bronchique bilatérale avec prédominance à droite et congestion du sommet droit; la radio nous dit adénopathie trachéo-bronchique bilatérale, avec péri-adénite et congestion péri-ganglionnaire.

L'auscultation du cœur révèle un léger souffle systolique,

trois cuti-réactions sont pratiquées et toutes trois restent négatives; mais le Bordet-Wassermann est positif = H⁺.

Un traitement au sulfarsenol est institué et le 8 mai elle sortait très améliorée, conservant cependant une légère submatité para-vertébrale et une respiration encore un peu soufflante.

OBSERVATION D. 4.336

Adénopathie trachéo-bronchique. Wassermann +

La seconde observation concerne un garçon de 5 ans, C. B., entré le 10 juin, salle Bouchut pour *bronchite*.

L'enfant est né à terme et rien dans ses antécédents ne vient orienter le diagnostic.

A son entrée, il présente une taille normale, un poids un peu déficient.

L'examen du poumon révèle en avant de la submatité para-sternale surtout à droite une sonorité normale aux sommets. Quelques sibilances.

Submatité partant *en arrière* de la pointe de l'omoplate droite et allant en augmentant vers la base sans dépasser la ligne axillaire postérieure.

L'auscultation de la région interscapulo-vertébrale décèle un souffle expiratoire fort et des signes de réaction péri-ganglionnaire.

A la base droite la respiration est faible, l'expiration un peu soufflante avec quelques râles humides fins et crepitation sous-pleurale.

Sibilances des deux côtés.

A la Radio, le Dr Duhem constate une adénopathie trachéo-

bronchique avec congestion péri-ganglionnaire et extension probable au parenchyme surtout du côté droit. Le sommet, les bases, et l'espace rétro-cardiaque sont normaux.

Trois cuti-réactions faites les 11 et 20 juin restent négatives et l'ensemencement de la sérosité pleurale, obtenue par ponction, donne un résultat négatif. Mais le Bordet-Wassermann fait le 14 juin est légèrement positif = H⁺.

Dans ces deux observations il semble que l'on puisse d'une part éliminer la tuberculose avec certitude et d'autre part attribuer à l'hérédo-syphilis cette adénopathie trachéo-bronchique.

Dans l'un et l'autre cas sans la cuti-réaction il ne nous eut été permis de rejeter le diagnostic de tuberculose, car malgré un Wassermann positif, nous n'étions pas autorisés à nier toute infection bacillaire sur un terrain de syphilis héréditaire.

OBSERVATION D. 4459

Hérédo-syphilis. — Rachitisme. — Adénopathie trachéo-bronchique. — Amygdales

L'observation suivante concerne un garçon de 3 ans, entré salle Bouchu, le 3 novembre 1921.

Il est petit et maigre, mais non cachectique. Il présente des déformations rachitiques accentuées des membres, du thorax, du crâne; en outre on constate de la raideur des membres inférieurs et du retard intellectuel qui témoignent d'une encéphalopathie chronique; de la splénomégalie.

La cause de ces manifestations complexes est l'hérédo-

syphilis, du reste le Bordet-Wassermann est fortement positif (H°).

On constate d'autre part de l'hypertrophie des amygdales palatines, des végétations adénoïdes et enfin une adénopathie péri-trachéo-bronchique. Celle-ci se révèle par de la submatité et de la résistance au doigt dans l'espace interscapulo-vertébral droit et dans la partie interne de la région sus-épineuse, par une respiration soufflante à ce niveau, enfin par la radioscopie.

Contrairement à ce qu'on pouvait penser, trois cuti-réactions à la tuberculine faites à des intervalles d'une dizaine de jours sont restées négatives.

Lablation des amygdales palatines et pharyngiennes est pratiquée et un traitement par le sulfarsenol est institué.

Actuellement l'état général est meilleur ; en un mois le poids a augmenté de 1 kilogramme ; les signes d'adénopathie trachéo-bronchique persistent mais sont moins accentués. Wassermann positif, amélioration par un traitement spécifique sont déjà des raisons suffisantes pour admettre que cette atrophie des amygdales, ces végétations adénoïdes, cette adénopathie trachéo-bronchique sont sous la dépendance de l'hérédo-syphilis laquelle on le sait n'est pas une cause d'anergie.

D'autre part les trois cuti-réactions négatives nous permettent d'éliminer de façon absolue la grande cause habituelle de ces troubles, la tuberculose.

Voici deux autres cas d'A. T. B. chez des hérédo-syphilitiques.

OBSERVATION 4.411

Le premier cas est un garçon de 3 ans, entré salle Bouchut le 22 août 1921.

A 6 mois, il aurait eu une bronchite de longue durée, depuis il aurait des bronchites chaque hiver.

Une dizaine de jours avant son entrée il a été pris de toux, et de fièvre.

A son entrée, il n'a pas de fièvre ; cependant on constate, à la base gauche du thorax, de la submatité, un gros souffle à caractère tubaire. Quelques jours plus tard on entend de gros râles humides et la radiographie nous montre une obscurité diffuse, un diaphragme peu mobile, une forte adénopathie trachéo-bronchique.

Il existe de plus une hypertrophie diffuse du tissu lymphoïde du pharynx, des amygdales un peu grosses, de petites végétations adénoïdes.

On remarque du rachitisme cranien, et de la splénomégalie. Le Bordet-Wassermann est fortement positif.

Bien que l'état général soit relativement satisfaisant l'enfant avait été présenté comme un tuberculeux avéré, tout au moins porteur d'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse.

Or deux cuti-réactions négatives nous permettent d'éliminer le diagnostic de tuberculose.

Le deuxième exemple est fourni par l'observation D. 4362 qui concerne un garçon de 12 ans, entré salle Bouchut pour toux et amaigrissement depuis quatre mois.

Comme antécédents on note une rougeole contractée à huit mois et depuis laquelle il est sujet aux bronchites.

Il a subi l'ablation des végétations adénoïdes.

Notre petit malade n'a pas de fièvre, mais une bronchite généralisée, de la submatité, une respiration soufflante, de la broncho-égophonie, de gros râles humides aux bases, principalement à gauche ; des signes d'adénopathie trachéo-bronchique.

La radioscopie nous montre une adénopathie trachéo-bronchique assez importante, et un aspect normal des poumons.

Il existe de grosses amygdales et des végétations adénoïdes. L'examen des crachats, qui sont abondants, mucopurulents ne révèle aucun bacille de Koch.

Quatre cuti-réactions pratiquées en cinq semaines ont été négatives. Au bout d'un mois au moment de sa sortie l'enfant va mieux, mais conserve encore des signes d'adénopathie trachéo-bronchique et des râles humides aux bases.

Chez ces deux enfant le diagnostic de sclérose broncho-pulmonaire avec dilatation des bronches a été porté par le professeur Nobécourt.

Ce diagnostic implique presque celui de syphilis qui dit le professeur Hutinel, se trouve à l'origine de ces lésions dans la moitié des cas.

Le cadre de la syphilis et surtout de l'hérédo-syphilis allant chaque jour s'élargissant davantage, il est possible que, en dehors de la tuberculose qui reste le plus grand facteur, beaucoup de ces adénoïdiens et de ces porteurs d'adénopathie trachéo-bronchique soient en réalité des hérédo-syphilitiques.

Objectera-t-on que le Wassermann est souvent négatif ? C'est un argument qui perdra de sa valeur si l'on se souvient que 30 o/o environ des hérédo-

syphilitiques présentent malgré des signes cliniques indéniables un Wassermann absolument négatif.

Diagnostic et pronostic

Nous avons vu les cas où la réaction à la tuberculine se montrait négative.

Il nous reste à déterminer la valeur de cette réaction et le crédit que nous pouvons lui accorder.

Si le grand nombre des réactions positives en rend la recherche banale et l'interprétation sans grand intérêt, la rareté au contraire des réactions négatives chez les grands enfants doit nous conduire à des notions précises concernant l'anergie.

Nous pouvons admettre que les cuti-réactions chez les grands enfants sont négatives dans les cas suivants :

- 1° L'enfant est en période anté-allergique ;
- 2° L'enfant est un tuberculeux avancé ;
- 3° L'enfant est un tuberculeux, mais en état d'anergie par une maladie intercurrente ;
- 4° L'enfant n'est pas tuberculeux.

Le sens d'une cuti-réaction négative dépendra évidemment du diagnostic clinique et, si nous pouvons nous exprimer ainsi, du cadre clinique dans lequel on pourra faire entrer l'enfant.

1° Si celui-ci est encore dans une période anté-allergique il est de toute évidence qu'une réaction négative ne signifiera rien.

Ici bien plus que partout ailleurs, comme nous le

disions précédemment, il faudra répéter les épreuves en série ;

2° Soit maintenant un enfant que l'on nous présente pour une affection aiguë : rougeole, typhoïde, pneumonie, broncho-pneumonie et dont l'habitus extérieur nous fait songer à une bacilliose.

Les symptômes confirment nos craintes et... cependant les cuti-réactions restent négatives.

Nous assistons ici à un phénomène d'anergie. Avant d'écarter le diagnostic de tuberculose, il nous faudra attendre la fin de l'affection aiguë. Très souvent alors, de négative la réaction redeviendra (+) à la convalescence, venant confirmer le diagnostic clinique.

3° Nous n'insisterons pas sur la valeur des cuti-réactions dans les tuberculoses avancées ou les formes aiguës graves, les signes cliniques permettant très souvent à eux seuls d'établir le diagnostic.

4° Soit enfin le cas d'un enfant qui malgré toutes nos tentatives, continue à ne pas réagir à la tuberculine, et qui n'est ni en période anté-allergique, ni sous l'influence d'une maladie anergisante, ni cachectique.

Nous devons alors conclure que nous sommes en présence d'un enfant qui est indemne de tuberculose ou dont les lésions sont en état de non activité ou de guérison.

Ces sujets à cuti-réaction (—) seraient selon les idées de Calmette des « non porteurs » de bacilles.

En face de ces cas c'est la cuti-réaction qui pose le diagnostic.

Pronostic

L'intérêt pronostic des réactions à la tuberculine paraît avoir réuni la plupart des suffrages.

Nous savons qu'une cuti-réaction violente est en général une preuve de résistance du sujet, un signe de défense de l'organisme. Elle serait d'autant plus intense que le sujet serait (sauf chez le nourrisson) plus capable de lutter contre le bacille de Koch.

D'ailleurs les tuberculoses localisées, formes généralement plus bénignes, présentent toujours une cuti-réaction très intense. Il semble, d'autre part prouvé, qu'une réaction dont l'intensité va en augmentant doit être considérée comme un élément de pronostic favorable.

A. Jousset, Léon Bernard et Pruvost ont particulièrement insisté sur l'importance pronostique des réactions à la tuberculine.

Bien que Léon Bernard n'ait jamais rencontré, comme A. Jousset l'avait signalé, des cas où la cuti-réaction négative au cours d'une poussée de bacillose, redevenait positive après une amélioration, il a néanmoins constaté la disparition progressive de la réaction à mesure que la maladie s'aggravait.

C'est ainsi que la cuti-réaction (—) dans les tuberculoses graves chez les cachectiques..., devient un élément de pronostic à peu près fatal.

Les statistiques d'ailleurs prouvent surabondamment la valeur pronostique de la cuti-réaction dans ces formes :

33 I. D. R. (—) faites par Léon Bernard et Baron chez des tuberculeux avérés concordèrent avec 23 décès à brève échéance et 10 malades plus ou moins mourants.

Cependant, à côté de ces états graves il existe un certain nombre de cas, dont quelques-uns ont été relatés ici, par lesquels la cuti-réaction permet de porter un pronostic tout différent.

Il semble que l'on se trouve ici en présence d'organismes indemnes de toute infection bacillaire et que la cuti-réaction (—) entraîne un excellent pronostic.

CONCLUSIONS

L'interprétation des cuti-réactions négatives, dans les maladies de l'appareil respiratoire chez les grands enfants, exigera donc un ensemble de conditions et de garanties scientifiques bien déterminées. Nous devons :

- 1° Choisir une tuberculine éprouvée ;
- 2° Employer soit la cuti-réaction, soit l'intradermo-réaction.
- 3° N'accorder de créance à la cuti-réaction négative que si elle est faite en série ;
- 4° Contrôler au besoin les résultats de la cuti-réaction par ceux de l'intradermo-réaction qui paraît plus sensible.

Ces précautions étant prises nous pouvons nous trouver en face des trois cas suivants :

- 1° L'enfant est en période anté-allergique.

Bien que touché par le bacille de Koch il présentera une cuti-réaction négative pendant toute la durée de cette période après laquelle seulement, il réagira à la tuberculine ;

- 2° L'enfant est un tuberculeux avéré mais son état de moindre résistance ne lui permet pas de réagir à la tuberculine ;

3° L'enfant quoique tuberculeux présente cependant une cuti-réaction négative parce qu'il est sous l'influence d'un état anergique dû à une maladie intercurrente ;

4° L'enfant n'est pas tuberculeux et sa cuti-réaction, plusieurs fois répétée, reste toujours négative.

C'est particulièrement dans ce dernier cas que la réaction à la tuberculine rendra de grands services ; elle permettra de faire le diagnostic entre la tuberculose et les affections de l'appareil respiratoire, capables de la simuler.

Et là, où la clinique et la radiographie auraient pu laisser soupçonner une affection tuberculeuse, les tuberculino-réactions, répétées en séries et toujours négatives, nous permettrons au contraire d'éliminer ce diagnostic avec certitude et de poser un pronostic plus favorable.

Vu : le Président de la thèse,
NOBÉCOURT

Vu le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur d'Académie
P. APPEL

BIBLIOGRAPHIE

- Allan (J.-W.).* — Remarks on Moros perentaneons immunisation test and von Pirquet's cuti-reaction test, with cases in which they were applied (Glasgow M. J., 1908, XC, 321; 1919, XC, 125).
- Aronade (O.).* — Die Kutano Tuberculine reaction von Pirquet's Als Mittet zur Erkem der Tuberculose im Kinderalter (Medic. Klin. Berl., 1907, III, 1548-1551).
- Barbès et Baron.* — Contribution à l'étude du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant par l'auto-dermo-réaction à la tuberculine (Bulletin de la Société d'Etudes Scientifiques de la tuberculose. Paris, 1911-1912, 20-5-17).
- Bass (M.-H.).* — Cutaneous and Ixtra-cutaneous tuberculin Test in infants and children (Am. J. Dis Chil. Chicago, 1918, XV, 313-322).
- Bastos Lopes (J.).* — Notes sur la Cuti-réaction de Von Pirquet. Résultats de 563 observations personnelles (Arg. do Inst. bact. Camara Pastona Lisbonn, 1918, 103-110).
- Batigue.* — La Cuti-Réaction à la Tuberculine chez les enfants. Thèse Paris, 1908.
- Bernard (Léon) et Baron.* — Valeur pronostique des réactions cutanées à la tuberculine chez l'adulte (cuti-pronostic de la tuberculose) (Presse médicale, 12 juin 1912).

Bernard (Léon) Baron et Bigart. — Application des réactions à la tuberculine à la Clinique. La Cuti-réaction : valeur diagnostique et valeur pronostique (Revue de la Tuberculose, 3^e série, I, n^o 4, 1920, 253-257).

Bernard (Léon). — Les Idées actuelles sur l'infection tuberculeuse (A propos de l'ouvrage d'Albert Calmette) (Annales de médecine, t. VIII, n^o 1, juillet 1920).

Bernard (Léon), Salomon, Joannon. — Cuti-réaction et Menstruation chez les tuberculeux (Société médicale des hôpitaux, n^o 24, juillet 1921).

Bjom Hausen (E.). — Pirquet intersuchungen am einem Gebrigstal ohne bekanneten Toderfall von Tuberkulose.

Bloomfield et F. C. Matéer. — Modifications dans la sensibilité à la tuberculine pendant la grippe (Presse médicale, 1919, p. 600, extrait du « Bulletin of The Johns hopknis hospital Baltimore, t. XXX, n^o 342, août 1919).

Calmette (A.). — La tuberculose, p. 520.

Cohn (L.). — Die Bedeutung den von Perquitschen Haut réaction in kinderacter.

Comby. — Diagnostic de la tuberculose du nourrisson (Le Nourrisson, 1915, p. 13-202).

— Les injections sous-cutanées de tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose chez les enfants (Bulletin et mém. Société médicale des hôpitaux, Paris, 1907, XXIV, 706).

— La cuti-réaction à la tuberculine chez les enfants (Bulletin médical, 1908, XXII, 409).

Corrolino (Olimpio). — Sur le mécanisme de l'anergie tuberculinique pendant la rougeole (La Pediatria, XXVI^e année, avril 1918, p. 449).

Gronquitt (J.). — Tuberkulinstudien bei kindern (Jahrbuch für kinderneilkinde, 1917, t. 85, p. 1-40).

- Culliper (J. A.).* — Cutaneous regional variation in the Porquet réaction (Archive. Pediatr. New-York, 1915, XXVII, 92-95).
- Daniel (Charles).* — Contribution à l'étude de la valeur diagnostique et pronostique de la tuberculose chez le nourrisson. Thèse Paris, 1922.
- Debré, Paraf et Dantrebande.* — Période Anteallergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye (Soc. de Biologie, 3 juillet 1920).
- Période antéallorgique de la tuberculose (Annales de médecine, t. IX, n° 6, juin 1921).
- Dethloff.* — Vergleichende Tuberkulin unter suchungen an kindem aus tuberkulösen und nichttuberkulösen familien (f. tuberkulose, 1916, Bd. 25, p. 269).
- Dufour.* — Cuti-réaction à la tuberculine chez les enfants par la méthode de von Parquet (Bull. Soc. méd. des hôp. Paris, 1907, 3 s. XXIV, 627-630).
- Engel (S.).* — Beiträge zur tuberkulos diagnostic in kinderalter et die intrakutanercaktion (Deutsch med. Wochenschrift. Berlin, 1911, XXXVI, 1637-1641).
- Feer (E.).* — Die kutané tuberkulineprobe (von Porquet) in kinderalter (Munich, med. Woch., 1908, 2 vol., 6-9).
- Ferrand (M.) et (E.), Lemaire (J.).* — Etude clinique et histologique de la cuti-réaction à la tuberculine chez les enfants (Presse médic. Paris, 1907, XV, 617-619).
- Fini.* — Contribution à l'étude des réactions à la tuberculine (cutanée et intra-dermique) dans les diverses formes de tuberculose infantile (Revista di clinica pediatrica, vol. XV, fasc. 4).
- Fishberg (M.).* — The cutaneous tuberculine test in children of non tuberculose parentase (Arch. Pediatie, N.-Y., 1915, XXXII, 20-27).
- Tuberculin reaction among the children of the poor in N.-Y. City (Ann. J. Obst. N.-Y., 19-15, LXXI, 361-363).

- Fiessinger et Brodin (Paul)*. — La tuberculose aiguë au cours des hépatites alcooliques. L'anergie hépatique (Société médicale des Hôpitaux, 14 octobre 1921).
- Gade (H.-G.)*. — Tuberkulin reacktinen (Medicunsh. Revue, 1913, p. 12).
- Guider et Mandelson*. — Von Pirquet's reaction in childhood (Medic. ob. Work., 1912, LXXIII, 445-454).
- Gunter (F.-E.)*. — The valeur of the negative tuberculine reaction (Medic. Press., CLXII (new-serv. CXI), 30 mars 1921, 252-253).
- Hambürger (E.)*. — Über den grossen diagnostischen Wert der negativen tuberkulinereaktion in der Kinderpraxis (Munich. med. Woch., t. LXV, 14 mai 1918, p. 539).
- Jahreszeitliche schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit (Munich. med. Woch., 1920, n° 14).
- Hamburger et Peyrer*. — Ueber die negative Phase der Tuberkulin-empfindlichkeit (Wien. Klin. Woch., XXXIV, juin 1921).
- Hamburger (F.)*. — Die praktische Bedeutung den negativen Tuberkulinreaktion (Wien. Klin. Woch., 1919, XXXII, 189-191).
- Hermann (H.)*. — The interpretation of the Pirquet reaction (Ann. J. Obst. N.-Y., 1916, LXXIII, 748-750).
- Hilgers und Gentzen*. — Die Tuberkulose Durchsenchung in Kinderalte beurteilt nach tuberkulinempfindungen in einer Mädchen-Mittelschule (Deutsch. med. Woch., XLVI, 8 juillet 1920, 767).
- Janet (Pierre)*. — Thèse Paris, 1920.
- Jousset (André)*. — Pronostic de la tuberculose par la cuti-réaction, mécanisme général des réactions tuberculiniques (Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose, 8 février 1912).
- Signification générale des réactions tuberculiniques (Ac. de médec., 25 mai 1915).

- Kammerer.* — Was bedenten die Kutanen Reaktionen mit Alttuberkulin and Partial autigenen für die Prognose der Tuberculose ? (Munch. med. Woch., 1920, n° 13).
- Kleinschmidt (H.).* — Über Tuberkulindiagnostik, in kinderalter unt besonderer Berücksichtigung der Perlsuchtuberkulin (Med. Klinik, t. XIV, 29 novembre 1918).
- Küchenhof.* — Der prognostische und diagnostische Wert der Kutantuberkulur-prüfung in Kinderalter (Verein f. Med. Kinderh in Berlin, séance 8 déc. 1913).
- Lapage (C.-P.).* — Tuberculin cuti-réaction by children (Brit. Journ. of childr. Disc., 1912, t. 9).
- Lemaire (J.).* — Recherches sur la cuti-réaction à la tuberculine, en particulier chez les enfants. Thèse Paris, 1909.
- Mantoux.* — Effets de la tuberculine concentrée en injections intra-dermiques chez les enfants non tuberculeux (C. R. S. de Biol. Paris, 1909, LXVII, p. 436).
- Mantoux et Lemaire.* — Intra-dermo-réaction à la tuberculine chez 300 enfants non malades de 1 à 15 ans (C. R. S. de Biol. Paris, 1909, LXVII, p. 352).
- Meroy et Khalatoff.* — Valeur clinique de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'enfant (Rev. méd. de la Suisse Normande. Genève, 1911, XXXI, 673-687).
- Mioche (Germaine).* — Etude sur la cuti-réaction à la tuberculine dans l'enfance (« Nourrisson ». Paris, 1920, XIII, 42-55).
- Molchanoff.* — Observations in von Pirquet's tuberculin reaction in achte infections diseases in children (Rus.-k. Vrach. S.-Petersb., 1911, X, 1637-1642).
- Moro.* — Über den posssen diagnostischen Wert der negativtuberkulinreaction in der Kinderpraxis (Munich med. Woch., t. LXV, 9 avril 1918, p. 396-397).
- Moro et Volkman.* — Statistischer Bericht über 7.000 tuberkulin empfungen (Münich med. Woch., 9 avril 1918, p. 397).

Müller (H.). — Über die Pirquetreaktion bei grippikranken.
(Deutsch. med. Woch., 1919, p. 31).

Nobécourt, Mautoux, Perroy. — Intra-dermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye (Soc. de Biol., t. LXVII, n° 29, 29 oct. 1909).

Nobécourt. — Adénopathies trachéo-bronchiques et infections des voies respiratoires intriquées (Presse médicale, n° 52, 29 juin 1921).

— Des réactions cutanées à la tuberculine négative dans les affections de l'appareil respiratoire chez les enfants (Pédiatrie, janvier 1922).

— Coqueluche et tuberculose (Journal de médecine de Paris, 15 avril 1922).

Oppert. — Thèse, 1908.

Overland (B.). — Untersuchinger int. v. Pirquets Reacktion (Zu f. Tuberk., 1913).

Overland, Pirquet (V.). — Hutersuchingen bei kindern (Medic. Rev. 1913, p. 1).

Puisseau et Tixier (L.). — Quelques remarques à propos de 1900 cas d'intra-dermo-réaction à la tuberculine chez l'enfant (Paris médical, 1911-1912, p. 206-209).

— L'intra dermo-réaction dans la fièvre typhoïde (S. de Biol., 29 mai 1919, p. 877).

Pirquet (Von). — Der diagnostisch wert der kutane tuberkulinréaction bei der tuberkulose der Kinderalter auf Grund von 100 Sektionem (Wien. Klin. Woch., 1917, XX, 1123-1128).

Reiss (O.). — The mantorex réaction children (Arch. pédiatr. N. Y., 1918, XXXV, 714-717).

Reuschel (F.). — Vergleichende Bervertung der Tuberkulinreaktionem in Kunderalter (Munich. med. Woch., 1908, L. V., 397-400).

Rominger. — Klinische Erfahrungen mit der Tuberkulin-diagnostik ind Kinderalter (Deutsch. med. Woch., XLYI, 8 avril 1920).

- Salvetti*. — Sull. importanzu della cutireazione di Von Pirquet nella diagnosi della Tuberculosi infantile (Pediatrica Napoli, 1915-1920, XXIII, p. 35-46).
- Schiff*. — Das verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Influenza (spanische grippe) (Monatsheft. f. Kinderh., 1918, XV, p. 189).
- Schultz* (W.). — Über den grossen diagnostischen Wert der negativen Tuberkulinreaktion in der Kinder praxis (Munch. med. Woch., t. LXV, 18 juin 1918, p. 680-681).
- Sergent* (E.). — Etudes cliniques sur la tuberculose, 1908-1920.
- Sticken* (N.). — Zur Tuberkulin diagnostick in Kunderalter (Monatsheft. f. Kinderh., 1913, t. XI, p. 481-544).

